

РЕЦЕНЗИЯ

от

проф. д-р Адриана Иванова Бочева, дм

Медицински университет – Плевен, Медицински факултет

Катедра „Физиология и патофизиология”

Относно: дисертационен труд на д-р Мирослав Димитров Маринов на тема „Роля на ендоканабиноидната система в поведенческите реакции при депресивно-подобни състояния“ за придобиване на образователната и научната степен „Доктор” в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1. Медицина и докторска програма „Патофизиология”.

Научни ръководители:

Доц. д-р Маргарита Стефанова Великова, дм, „Катедра по физиология и патофизиология, МФ, МУ-Варна.

Доц. д-р Роман Емилов Ташев, дм, дмн „Катедра по патофизиология“, МФ, МУ-София.

Рецензията е изготвена на основа на изискванията на Закона за развитието на Академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение, както и Правилника за развитие на академичния състав на Медицински Университет- Варна, и със Заповед № Р-109-634/13.11.2018 г. на Ректора на МУ- Варна.

Д-р Мирослав Димитров Маринов е представил комплект документи на хартиен и електронен носител в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и звания в МУ- Варна.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси, вкл. съавторство в публикациите на дисертанта, с които той участва в процедурата.

Общи данни за кариерното и тематичното развитие на дисертанта

Докторантът Мирослав Димитров Маринов е роден 1965 г. в гр. Шумен. През 1991г. завършва медицина във ВМИ – Варна. След дипломирането си, 8 месеца работи като лекар-ординатор в здравна служба с. Златар, област Шумен.

През 1993г. той печели конкурс за асистент към Катедра по патофизиология на МУ – Варна.

През 1997г. дисертантът придобива специалност по патофизиология.

От 2003 г. до 2006 г. е главен асистент в Катедра патофизиология, от 2006 г. – гл. асистент в Катедра медико-биологични науки към Факултета по дентална медицина, а от 2008 г. – гл. асистент в Катедра предклинични и клинични науки към Факултета по фармация. Зачислен е за докторант по патофизиология на самостоятелна подготовка със Заповед на Ректора № Р-109-68 от 16.04,2014 г. на тема: „Роля на ендоканабиноидната система в поведенческите реакции при депресивно-подобни състояния“. От 2016г. е асистент в Катедра Физиология и патофизиология към Факултета по медицина.

Актуалност на проблема

Дисертантът д-р М. Маринов е посветил дисертационния си труд на един особено актуален проблем, а именно модулиране на особеностите в поведението при патологични състояния. Темата е съвременна, имайки пред вид и появилите се през последните години данни за въвличане на мозъчната ендоканабиноидна система в етиопатогенезата на някои неврологични и психични заболявания, като болестта на Алцхаймер, болестта на Паркинсон, както и в различни депресивни състояния, състояния на тревожност, деменции от различен произход, инсулти.

Този въпрос е важен, тъй като се отнася до участието и ролята на ендоканабиноидите в редица поведенчески реакции. Актуалността на проблема се определя и от факта, че канабиноидите, като регулатори на различни физиологични процеси, имат изключително важно значение, както за физиологията и патофизиологията, така и за медицинската практика.

Темата и задачите в дисертацията са свързани с тематиката на лабораторията по Поведенческа асиметрия към Института по Невробиология – БАН, където от десетилетия

се разработват поведенчески ефекти на невромедиатори, невромодулатори, невропептиди, въведени в различни мозъчни структури. Изследванията са проведени в същата лаборатория, която разполага с богат опит и много добро техническо оборудване. В същност, дисертацията е плод на двустранното дългогодишно научно сътрудничество между Института по Невробиология, БАН и катедрата по Физиология и патофизиология“, МФ, МУ - Варна, което личи и от научните ръководители, доц. М. Великова, дм и доц. Р. Ташев, дмн.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на **162** страници, **42** фигури и **6** таблици. Структурата на дисертацията е съобразена със съвременните изисквания: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, списък на публикации и научни съобщения, библиография.

Относно литературата – трябва да се отбележи, че са използвани **572** източника, само на латиница.

В литературния обзор д-р М. Маринов в ясна и сбита форма е изложил данни, както в исторически аспект, така и най-съществените данни от литературата, най-вече от последните десет години, представящи нивото на съвременните познания за метаболизма на ендоканабиноидите. Описани са канабиноидните рецептори и разпределението им в ЦНС, както и техните агонисти и антагонисти - от природен и синтетичен произход.

Особено добро впечатление правят главите относно значението на ендоканабиноидната система за синаптичната пластичност, за участието ѝ в регулацията на някои поведенчески реакции и участието ѝ в патогенезата на депресивните и тревожни разстройства.

Литературният обзор е задълбочен, целенасочен и дава ясна представа за състоянието на изследвания проблем. Акцентирано е, че ендоканабиноидите играят важна роля в неврохимичните механизми на поведенческите реакции, както и, че олфакторната булбектомия на плъх е моделът, който е най-подходящ за изучаване механизмите на депресията.

Използваните основни, вкл. най-съвременни литературни източници и от 2018г. показват, че д-р Маринов познава много добре наличните литературни данни с тяхните

противоречия, предимства и недоизяснени въпроси, които дисертанта компетентно анализира.

Трябва да се посочи, че включеният в литературния обзор материал е представен на добър български език, което е характерно и за последващото изложение на автора.

Литературния обзор е добро постижение на автора и заслужава положителна оценка. Много добро впечатление прави обобщението на литературните данни в края на литературния обзор с посочените по-важни изводи и неизяснени въпроси.

На базата на анализа на литературния обзор д-р Маринов формулира **целта и задачите** на проведените изследвания.

От критичния и творчески анализ на проблема в литературния обзор е формулирана **целта** на дисертационния труд: "Да се проучи участието на канабиноидните рецептори в изследователското поведение, двигателната активност, състоянията на тревожност, болковата чувствителност, процесите на обучение и памет, при експериментален модел на депресия – олфакторна булбектомия (ОВХ)".

За изпълнение на поставената цел ясно и конкретно са формулирани 2 основни задачи с 5 подточки всяка.

Материали и методи

В дисертацията е използван експериментален модел на депресия. Д-р Маринов е използвал прецизна стереотаксична техника както за създаването на модел на депресия (ОВХ), така и за въвеждането на изследваните субстанции.

За проучване и обективизиране на поведенческите реакции д-р Маринов е приложил адекватни и информативни поведенчески методи.

За регистриране на промените в поведението на опитните животни са използвани различни поведенчески методики:

- определяне промените в изследователското поведение и двигателната активност (апарат Opto Varimex),
- изследване състоянието на тревожност (elevated plus maze) и
- болковата чувствителност (Randall § Selitto),
- определяне степента и динамиката на паметовите процеси (активно двупосочно избягване- shuttle box и пасивно избягване - step through).

За статистическа обработка на експерименталните данни е приложен еднофакторен или двуфакторен ANOVA-анализ, а за достоверността на установените между-групови различия е използван post-hoc t-тестът на Student. Резултатите, получени от step through са обработени с χ^2 .

Резултати и обсъждане

Проведените изследвания са в значителна степен мащабни, като се има пред вид отчитането на голям брой поведенчески показатели като:

- изследователско поведение,
- двигателна активност,
- състояние на тревожност,
- болкова чувствителност,
- обучение и памет.

Тези опити са трудоемки, тъй като се провеждат върху будни (неупоени) животни, с оперативно премахнати **bulbi olfactorii** и с хронично имплантирани канюли в латералния вентрикул.

Получен и анализиран е много голям масив от отлично документиран данни от изследванията. Проучванията са проведени в логична последователност.

Първоначално са изследвани ефектите на канабиноидния агонист - HU 210 и канабиноидния антагонист - SR 141716A, еднократно i.c.v. приложени при интактни плъхове върху проучваните поведенчески реакции, а след това е проучен ефектът им върху плъхове с развита експериментална депресия (15 дни след OVX), като са проследени промените в изследователското поведение, двигателната активност, ноцицепцията, анксиогенезата, обучението и паметта.

Много добре и ясно са представени резултатите от отделните изследвания в **42 фигури и 6 таблици**. Това създава отлична прегледност и документиране на научните факти от собствените изследвания, което е характерно за целия научен труд.

За обработка и анализ на собствените резултати, д-р М. Маринов е използвал подходящи статистически методи, което създава достоверна база за обсъждането на получените данни и изводите от тях.

Всяка глава от представените резултати за ролята на канабиноидите в проучваните поведенчески реакции при депресивно-подобни състояния, завършва с подробно компетентно обсъждане на резултатите.

Така системно, както е проведено изследването е построено и обсъждането на получения фактически материал.

Д-р Маринов използва умело и задълбочено литературните си познания за да обсъди компетентно и критично собствените си резултати.

Представената работа е напълно достатъчна по обем.

Като цяло давам положителна оценка на собствените проучвания.

В резултат на прецизно извършената работа и правилното обсъждане на резултатите са формулирани **четири** основни **извода**.

Приемам така представените изводи. Те отразяват точно и пълно основните постижения на представения труд, като притежават достойнството да не преразказват получените експериментални резултати.

Приносите шест на брой са достоверни и дори относително скромни за извършения голям обем работа и получени резултати. Много коректно е отбелязано, кой от приносите е с потвърдителен характер и кои отразяват постигнатото за първи път в науката. Много добро впечатление прави последният 6-ти принос, който е обобщаващ, с проекция към клиничната медицина.

Авторефератът отразява напълно адекватно съдържанието на дисертационния труд.

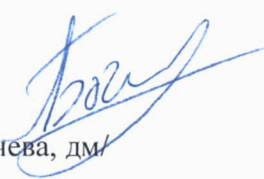
Публикационна активност

Д-р М. Маринов във връзка с дисертационния си труд е представил 4 публикации, от които 2 с импакт фактор. Той е първи автор и в 4-те статии. Общият импакт фактор на статиите, включени в дисертацията е 0.458 . С резултати от дисертацията д-р Маринов е участвал в общо 4 научни форума: 3 международни и 1 национален.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценявам дисертационния труд на д-р **Мирослав Димитров Маринов** на тема „**Роля на ендоканабиноидната система в поведенческите реакции при депресивно-подобни състояния**“ изцяло положително и с настоящата рецензия изразявам дълбокото си убеждение, че дисертацията отговаря на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „**Доктор**“ на ЗВО, Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Пралиника за развитие на Академичния състав на Медицински Факултет, Медицински Университет, Варна.

Въз основа на гореизложеното, ще гласувам положително и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително и да присъдят на д-р **Мирослав Димитров Маринов** образователна и научна степен „**ДОКТОР**“.

Рецензент: 
/проф. д-р А. Бочева, дм/

28 януари, 2019 г.